

Hovedoppgave for Magne Skovli, (Stud.Med. 11.semester)

”Vurdering av verdien til tre ulike stimulasjonstester, sammenlignet med måling av basale hormonprøver ved postoperativ kontroll av pasienter med mulig hypofysesvikt”

Veiledere:

Avd.overlege prof.Dr.med Kåre Birkeland
og Overlege Øyvind Johannesen,
Avdeling for klinisk endokrinologi v/Aker sykehus

INTRODUKSJON	3
MATERIALE OG METODER	8
BAKGRUNN:	8
RESULTATER	11
TABELL 1: OVERSIKT OVER PASIENTPOPULASJON	11
TSH-TYREOIDEA-AKSEN	12
TABELL 2: TESTRESULTATER VED BASALPRØVER OG KOMBINERT HYPOFYSETEST	13
KJØNNSHORMON-AKSEN	14
TABELL 3: MENN OG KJØNNSHORMONER. FORDELT ETTER OM DE HADDE NORMALE BASALVERDIER AV TESTOSTERON.	14
FIGUR 1: FSH BASALPRØVER SAMMENLIGNET MED FSH-RESPONS V/KOMBINERT HYPOFYSETEST	16
FIGUR 2: LH BASALPRØVER SAMMENLIGNET MED LH-RESPONS V/KOMBINERT HYPOFYSETEST	17
TABELL 4: KVINNER OG KJØNNSHORMONER (BASALPRØVER)	18
TABELL 5: LH KVINNER	18
TABELL 6: FSH KVINNER	19
FIGUR 3: FSH BASALPRØVER SAMMENLIGNET MED FSH-RESPONS V/KOMBINERT HYPOFYSETEST	19
FIGUR 4: LH BASALPRØVER SAMMENLIGNET MED LH-RESPONS V/KOMBINERT HYPOFYSETEST	20
ACTH-CORTISOL-AKSEN	20
TABELL 7: BASALE CORTISOLVERDIER	21
TABELL 8: BASAL MORGENCORTISOL SAMMENLIGNET MED ACTH-VERDIER FRA TRE ULIKE TESTER.	21
TABELL 9: BASAL MORGENCORTISOL SAMMENLIGNET MED CORTISOL-VERDIER FRA TRE ULIKE TESTER.	22
FIGUR 5: BASAL MORGENCORTISOL SAMMENLIGNET MED TRE STIMULASJONSTESTER.	23
PROLAKTIN	23
TABELL 10: PROLAKTIN BASALVERDIER	24
VEKSTHORMON-IGF-1-AKSEN	24
TABELL 11: IGF-1 BASALVERDIER	25
TABELL 12: SAMMENLIGNING AV GH-RESPONS VED TRE TESTER.	25
DISKUSJON	26
LITTERATURLISTE:	27
VEDLEGG 1: OM TESTENE	28
KOMBINERT HYPOFYSETEST	28
INSULIN-HYPOGLYKEMITEST	29
METOPIRONTEST	29
VEDLEGG 2: TESTRESULTATER FOR DE TRE TESTENE FOR DE INKLUDERTE PASIENTENE	31

Introduksjon

Hypofysen er en ca 12mmx8mmx5mm stor hormonproduserende kjertel som er lokalisert i midtlinjen i en forsenkning på os sphenoidale, i den såkalte sella turcica ("den tyrkiske sadelen"). Denne er igjen lokalisert i nær relasjon til synsnervekrysningen på hjernens fremre basale flate. Like superiort finnes den delen av hjernen som kalles hypothalamus, som hypofysen er koblet til via en tynn stilk kalt hypofysestilken. Inferiort finnes cellulae etmoidales. Basert på makroskopiske observasjoner, som viste at hypofysen som regel deler seg i to rimelig fast definerte deler, er det vanlig å dele hypofysen inn i en fremre og en bakre lapp, noe upresist kjent som henholdsvis adenohypofysen og neurohypofysen. Dette stemmer ikke helt, da et tynt skikt av adenohypofysen vil følge med neurohypofysen i den makroskopiske inndelingen. Dette skiktet kalles Pars intermedia, og er hos mennesker av minimal betydning, da denne i hovedsak kun er tilstede under fosterlivet, for siden og tilbakedannes nesten fullstendig. Selv om denne delen av kjertelen teoretisk kan produsere hormonet MelanocyttStimulerende Hormon (MSH), er det ikke påvist at den har en funksjon hos mennesker.

Adenohypofysen består av et rødlig kjertelparenchym som har sitt embryologiske opphav i en ektodermal utposning av munnslimhinnen. Denne utposningen er kjent som Rathkes utposning. Selve parenchymet deles deretter histologisk inn i tre ulike celletyper; Acidofile og basofile celler, samt Kromofobe celler, vurdert etter cellenes evne til å ta til seg farge ved Eosin/Hematoxylin-fargemetode. Ved hjelp av nyere immunhistokjemiske metoder er denne inndelingen gjort enda finere, og cellene deles nå etter dette systemet inn i celletyper basert på hva slags hormon de produserer. De aktuelle cellene produserer Luteiniserende Hormon (LH), Follikkelstimulerende Hormon (FSH), Veksthormon (GH), Prolaktin (Prl), Tyroideastimulerende Hormon (TSH) og AdrenoCorticotTrop Hormon (ACTH). Ved å kombinere de to sistnevnte inndelingsmåtene har man funnet at de Acidofile cellene utgjøres av GH-produserende (Somatotrope) og Prl-produserende (Laktotrope) celler, Basofile utgjøres av TSH-produserende (Tyrotrope), LH-og FSH-produserende (Gonadotrope) og ACTH-produserende (corticotrope) celler, mens de kromofobe utgjøres trolig av innaktiverte basofile og acidofile celler. Mer om de aktuelle hormonene kommer senere i teksten.

Neurohypofysen består av nervefibre fra nerveceller som har sine cellekropper i to klart definerte kjerner i hypothalamus. Nervefibrene strekker seg derfra ned gjennom hypofysestilken, før de ender i bakre lapp av hypofysen. I tillegg finnes det her støtteceller, kalt pituicytter. Hormene som cesernerer herfra produseres således i hypothalamus før de blir

transportert gjennom nervefibrene til nerveendene, hvor de lagres i vesikler. Herfra blir de frigitt ved exocytose, og tas opp i blodbanen. Utfra dette ses det at denne delen av hypofysen har sitt embryologiske opphav i neuroektodermalt vev, og er en utvokst del av hjernen. Hormonene som her blir produsert er AntiDiuretisk Hormon/Vasopressin (ADH) og Oxytocin. Disse blir beskrevet nærmere senere i teksten.

I tillegg bør det i denne sammenheng også beskrives hvordan den overordnede kontrollen av hypofysen er, da denne i hovedsak følger noen godt beskrevne mekanismer. Som framkommet tidligere er produksjonsstedet for neurohypofysens hormoner lokalisert i hypothalamus. Regulering av dette er forankret i negativ feedback, samt ved direkte påvirkning fra andre deler av hjernen via ulike nervebaner. ADH-produksjon vil i tillegg direkte styres av den osmotiske tilstanden i kroppen, ved at de hormonproduserende cellenes osmotiske miljø direkte vil stimulere/hemme cellen til å exocytosere sine hormoner. Kontroll av Adenohypofysens funksjon er noe mer kompleks. Denne styres nemlig i stor grad av ulike diffuse kjerner i hypothalamus, hvor en rekke ulike modulerende hormoner og faktorer produseres. Disse virker med noen unntak spesifikt på hver sine målceller i hypofysen, og kan enten stimulere eller inhibere disse. Disse hormonene er navngitt utifra sine egenskaper, og kalles henholdsvis Releasing Hormones (RH) dersom de stimulerer sine målceller til produksjon av sine respektive hormoner, og Inhibiting Hormones (IH) dersom de hemmer denne. Kontrollen av f.eks. GH er således styrt av GH-RH og GH-IH (også kjent som Somatostatin) produsert i hypothalamus. Disse slippes ut fra nerveender over et kapillærnettverk som finnes i den øvre delen av hypofysestilken, hvor de diffunderer over i blodet. Disse kapillærene samler seg i venoler som løper nedover i hypofysestilken og danner i den fremre lappen et nytt nettverk av kapillærer, som fordeler seg jevnt rundt de hormonproduserende cellene her, og sørger for en effektiv kontroll av disse. Med andre ord skjer dette i et portåresystem.

Hypothalamus står på sin side igjen under kontroll fra andre hjerneavsnitt, og reguleres i stor grad av søvn, fysisk aktivitet, matinntak, stemningsleie etc., samtidig som målhormonene vil virke tilbake ved negativ feedback. Negativ feedback-prinsippet gjelder også for adenohypofysen, både direkte og via målorganenes hormoner.

I tillegg til de nevnte hormonene produserer hypothalamus en rekke andre mediatorer, men disse er ikke fullt ut kartlagt, og vil ikke beskrives nærmere her.

LH og FSH står for stimulering av gonadene, og bevirker at disse produserer kroppens kjønnshormoner. Hos menn dreier dette seg om testosteron fra testiklene, og hos kvinner progesteron og østrogener fra eggstokkene. Disse hormonene stimulerer blant annet kjønnsmodning og utvikling av sekundære kjønnskarakteristika.

GH stimulerer knokler og muskulatur til vekst. Dette virker hovedsaklig via en tilleggsfaktor kjent som insulin-lignende vekstfaktor-1 (IGF-1). Hos ferdig utviklede individer vil effekten av GH kunne ses på Akromegali-pasienter, det vil si de som har utviklet et GH-produserende adenom i hypofysen. Hos disse pasientene ser man at knokler fortsetter å vokse i tykkelse men ikke i lengde. De vil således merke at hender og kraniet tiltar noe i størrelse. Klinisk vil man også kunne se at muskulatur er forstørret, og da særlig hjertet. På toppen av dette vil man også se at diabetes type 2 er vanlig hos denne pasientgruppen, noe som viser at GH er med på å regulere blodglukose.

Prolaktin gjør seg hos friske individer kun gjeldende hos kvinner, da dette er et hormon som stimulerer produksjon av melk etter gjennomført svangerskap. Imidlertid er det nokså vanlig at prolaktin-produserende celler er involvert i tumorvekst i hypofysen. I enkelte lærebøker er det angitt at så mye som 60% av alle aktive hypofyseadenomer er prolaktinomer, men at kun et fåtall av disse blir symptomgivende. Bakgrunnen for dette kan være at prolaktinproduserende celler står under kontinuerlig hemming fra hypothalamus, noe som blir mediert ved bruk av dopamin. Bortfall av den dopaminerge hemmingen vil føre til en øket produksjon av prolaktin. Hos pasienter med symptomgivende hyperprolaktinemi merkes det at det retromamillære kjertelvevet hypertrofierer, og begynner å produsere melk. Dette forekommer også hos menn. Grunnet den tidligere nevnte relasjonen til dopamin, kan disse pasientene ofte behandles medikamentelt med dopamin-agonister.

TSH er ansvarlig for kontroll av tyroideas funksjon ved å stimulere til produksjon av trijodotyronin (T3) og tyroksin (T4), som igjen påvirker stoffskiftet. Primær overproduksjon av dette hormonet er imidlertid ikke vanlig, men gjør seg gjeldende ved at den syke får økte blodkonsentrasjoner av T3 og T4, som gir symptomer som takycardi, svette, varmeintoleranse, søvnproblemer og depresjon. Ved en eventuell svikt av TSH-produksjon ses symptomer som nedstemthet, hypoaktivitet/treghet, redusert ansiktsmimikk, heshet og blekhet.

ACTH er overordnet kontroll av binyrebarken, og da primært produksjon av kortisol, som igjen styrer en rekke ulike systemer i kroppen. Blant annet har det en viktig rolle i regulering av blodglukose, og da særlig ved hypoglykemiske kriser. I tillegg moduleres immunforsvarets funksjon delvis av kortisol, samt metabolismen til andre strukturelle proteiner og fettstoffer, som også representerer en energikilde. Dette ses tydelig hos individer som lider under Cushings syndrom. Hos disse pasientene ses en lett gjenkjennelig omstrukturering av kroppens proteinlagre, med tydelig uttynning av armer og bein, samt huden.

ADH reguleres av den osmotiske tilstanden i kroppen. Det innebærer at et missforhold mellom vann og salter i kroppen, hvor salt er i en økt konsentrasjon vil føre til en frigjøring av ADH fra hypofysens baklapp. Dette vil igjen virke inn direkte på distale deler av tubulussystemet i nyrene, hvor det rekrutteres vannkanaler i veggene. Dermed vil vann fritt diffundere fra preurinen og over i blodet, og på den måten holde vannet i kroppen. Samtidig blir urinen oppkonsentrert. Ved en tilstand hvor hypofysen ikke lenger klarer å produsere ADH, eller den mengden ADH som produseres ikke virker adekvat på tubulus-systemet vil ikke kroppen evne å holde igjen vann, og man går inn i en dehydrert tilstand. Denne tilstanden kalles med en samlebetegnelse for diabetes insipidus.

Oxytocin er igjen et hormon som hos friske i størst grad har betydning hos kvinner, da det har størst effekt på glatt muskulatur i livmoren og i utførselsgangene fra melkekjertlene. Det har derfor sin effekt i forbindelse med rier/veer under fødsler, samt ved distribuering av melk ved amming.

Når det gjelder patologi i hypofysen finnes det en rekke ulike sykdomsmekanismer som fører til ulike sykdomsmanifestasjoner. Klinisk er det vanlig å dele inn i symptomer som er en direkte følge av en lokal vekst i hypofysen, symptomer som et resultat av mangelfull hormonproduksjon i hypofysen og tilsist symptomer assosiert med overproduksjon av hypofysens hormoner. Lokale symptomer innebærer først og fremst synssvekkelse i form av synsfeltutfall, ettersom hypofysen ligger tett inntil synsnervekrysningen, og en tumorvekst relativt tidlig vil legge press på denne. Typen synsfeltutfall er avhengig av tumors vekstmønster og størrelse, men i praksis dreier det seg om bitemporale hemianopsier. I tillegg til dette vil pasienter ofte klage på symptomer grunnet økt intrakranielt trykk, hvor frontal

hodepine, kvalme og oppkast er typiske problemer. Ved store tumorer ser man også en sjelden gang hydrocephalus, anfall med bevissthetstap og/eller hjernenervelammelser.

Manglende funksjon av hypofysen, såkalt hypopituitarisme, vil gi et klinisk bilde som er avhengig av hvilke hormoner som ikke blir produsert i tilstrekkelige mengder. I de fleste tilfeller dreier det seg om et ikke-hormonproduserende adenom som vokser slik at cellene forøvrig i adenohypofysen går til grunne. Dette skjer i et mer eller mindre fast mønster, hvor produksjonen av veksthormon og gonadotropinene er de første til å forsvinne. Deretter vil ofte prolaktin-produksjonen tilte som en følge av bortfall av den toniske inhibisjonen fra dopamin. Til sist forsvinner de TSH- og ACTH-produserende cellene. Det er verdt å merke seg at neurohypofysens hormoner sjeldent blir påvirket, da disse produseres i hypothalamus, som kun sjeldent er affisert av patologiske prosesser i hypofysen.

Andre vanlige årsaker til hypopituitarisme er iatrogen påvirkning i form av operativ fjerning eller bestråling.

I tillegg finnes en rekke mindre vanlige tilstander som også gir det samme sykdomsbildet. Tumores i omkringliggende strukturer, som for eksempel craniofaryngeom, meningeomer, gliomer mm, infeksiose betennelser, autoimmune betennelser og sirkulatoriske forstyrrelser i form av ischemisk skade/infarktforandringer er noen av disse. Sistnevnte forekommer i de fleste tilfeller i forbindelse med svangerskap. Siden de prolaktin-produserende cellene stimuleres til vekst under graviditet, vil det skje en hyperplasi av disse, samtidig som portåresystemet i hypofysen ikke utvikles tilsvarende. Dermed er det lite som skal til for å indusere ischemi og infarsere hele hypofysen.

Behandling av sykdomer i hypofysen retter seg mot årsaken til symptomene. Ved betennelser brukes antibiotika eller immunsuppressiva, ettersom årsaken er henholdsvis infeksios eller autoimmun/viral/primær. For hormonproduserende tumorer vil man som regel begynne med hormonhemmende medikamenter og stråleterapi, for så å operere hvis dette regimet ikke fører frem. Ved operasjoner kan man enten gå inn transsfenoidalt via nesa, eller man kan gjøre inngrepet ved frontal inngang. Postoperativt er det vanlig å måtte gå på livslang substitusjonsbehandling med hormon-hermere.

Materiale og metoder

Bakgrunn:

For pasienter som blir operert for hypofysetumor ved Ullevål sykehus er det fast rutine at de innlegges ved Aker Universitetssykehus til kontroll av hypofysefunksjon om lag tre måneder etter operasjonen. Under disse innleggelsene er det i flere år blitt gjennomført et noenlunde standardisert regime av tester som søker å kartlegge den resterende hypofysefunksjonen. Vi har i denne sammenheng valgt å se nærmere på utredningsregimet til denne pasientgruppen, og søkte å kartlegge følgende parametre;

- Hvor mange pasienter gjennomgikk den aktuelle utredningen i denne tidsperioden, og hvilke diagnoser fikk de?
- Hvor stor andel fikk substitusjonsbehandling ved utskrivelse fra avdelingen, ved tre-måneders-kontroll og ved kontroll 6-18 mnd senere?
- Hva slags substitusjonsbehandling fikk de?
- I hvilken grad kunne basale hormonprøver gi tilstrekkelig informasjon til å avgjøre substitusjonsbehandlingen ved utskrivning og ved kontroll etter 6-18 mnd?
- Hvordan var sammenhengen mellom funnene ved basale hormonprøver og tre utvalgte stimulasjonstester
 - Kombinert hypofysetest
 - Insulin-hypoglykemitest
 - Metopirontest
- Kan en eller flere av stimulasjonstestene utelates i rutineutredningen fordi de ikke gir tilleggsinformasjon?

De tre testene er beskrevet nærmere i vedlegg 1.

Pasienter ble funnet ved hjelp av søk etter aktuelle diagnoser angitt med ICD-10-koder i diagnoseregisteret. Kun pasienter utredet og behandlet i det aktuelle tidsrommet ble tatt med i vurderingen. Datainnsamlingen fant sted på Aker Universitetssykehus i februar 2009, og ble gjennomført ved søk i det elektroniske pasientjournalssystemet DIPS og i endokrinologisk undersøkelsesenhets pasientregistre.

I utgangspunktet fikk vi lister over alle pasienter med de diagnosene som til vanlig blir utredet med de aktuelle testene, og som hadde vært innlagt på Aker Universitetssykehus innenfor

tidsrommet 01.01.03-31.12.07. Dette inkluderte diagnosene D35.2 – Godartet svulst i hypofyse, E22.0 – Akromegali og hypofysær kjempevekst, E23.0 - Hypopituitarisme og E24.0 – Hypofysebettinget Cushings sykdom. Disse inkluderer dermed ikke utelukkende pasienter som var innlagt for hypofyseutredning, men også innleggelser basert på andre medisinske problemstillinger. Samtlige av disse pasientenes journaler ble deretter gjennomgått i DIPS, og informasjon om aktuell hypofyseutredning ble ekstrahert. Informasjon om pasienten (kjønn og vekt), om testene (hvilke tester som ble gjort, tidspunkt for testene, testresultater og –verdier) og om behandlingsmessige konsekvenser av testresultatene (påbegynt medisinerings etter tre-måneders-kontroll og medikamenter etter ett-års-kontroll) ble således hentet ut og systematisert i regneark. Det ble foretatt en seleksjon etter kriterier som er beskrevet under.

Deretter ble resterende informasjon om de inkluderte pasientenes testresultater hentet ut fra hormonlaboratoriets databaser.

Da de fleste prøvesvarene ikke forelå ved utskrivelse av pasientene etter hypofyseutredningsprogrammet, ble i praksis ikke riktig medikamentell substitusjonsbehandling vanligvis startet opp før en kort stund etter utskrivelse. Det er derfor tatt utgangspunkt i substitusjonsbehandling som er igangsatt på bakgrunn av resultater fra hypofyseutredningsprogrammet.

For vurdering av pasientens substitusjonsbehandling etter ett-års-kontrollen ble det tatt utgangspunkt i den behandling som var igangsatt mellom utredningsprogrammet og kontrollundersøkelse etter cirka et år, samt den behandling som ble igangsatt som følge av denne undersøkelsen. Det var imidlertid et stort sprik i når denne ble gjennomført, samt hva den innebefattet av tester, og dette var tilsynelatende basert på klinisk erfaring hos behandler og pasientens plager og symptomer. Derfor lot det seg ikke gjøre å avlede en standardisert definisjon av hva som skal regnes som ettårs-kontroll, noe som igjen førte til en noe bred aksept for hva som regnes inn under denne.

Etter å ha systematisert data, ble informasjonen gjennomgått systematisk, og resultater for alle testene ble regnet opp mot hverandre med mål om å kartlegge alle sammenhenger mellom de ulike testenets resultater. Dette ble gjort ved hjelp av tabeller og grafer satt sammen på bakgrunn av prøveresultatene.

Etter søk i Hormonlaboratoriets pasientlister ved Aker Universitetssykehus etter pasienter med ICD-10-diagnosene D35.2, E22.0, E23.0 og E24.0 som har vært involvert i behandling ved sykehuset i perioden 2003 til 2007 fant vi totalt 110 pasienter. Av disse hadde

- 54 pasienter (29 kvinner og 25 menn) diagnosen D35.2
- 34 pasienter (14 kvinner og 20 menn) diagnosen E22.0
- 23 pasienter (10 kvinner og 13 menn) diagnosen E23.0 og
- 9 pasienter (5 kvinner og 4 menn) diagnosen E24.0.

I de tre sistnevnte gruppene var det henholdsvis 6, 3 og 1 pasienter som også sto registrert med diagnosen D35.2, og var følgelig oppført i begge lister. For de samme pasientene var det også henholdsvis 10, 3, 7 og 3 journaler som ikke var tilgjengelige i DIPS, og tilhørende data er ikke benyttet. Ved gjennomgang av pasientjournalene ble det sortert ut pasienter etter følgende kriterier:

- Pasienten må ha vært operert i tilknytning til det aktuelle tidsrommet
- Pasienten må ha vært lagt inn ved endokrinologisk avdeling på Aker Universitetssykehus til tre-måneders postoperativ kontroll
- Det må i forbindelse med denne innleggelsen være gjort analyser på basale hormonverdier
- Det må i forbindelse med innleggelsen være gjennomført kombinert hypofysetest, samt Insulin/Hypoglykemitest og/eller Metopirontest.

Alle pasientdata, testverdier og prøveresultater ble så satt inn i excel regneark, hvor de ble systematisert. Dette inkluderer alle basale karakteristika for hver enkelt pasient, samt alle testverdier fra basale hormonprøver, kombinert hypofysetest, insulin-hypoglykemi-test og metopiron-test. I tillegg ble det registrert hvilke medikamenter pasientene begynte med som følge av tre-månederskontrollen, samt oppstart med medikamenter etter kontroll ca ett år senere. Ett-årskontrollen var som nevnt ikke så rigid fastsatt, og vi valgte å bruke data funnet i journalnotat tatt opp etter tider angitt i skjema 1. For fem pasienter fantes det ikke info om ettårskontroll.

Etter denne systematiseringen ble det regnet på ulike parametre innefor regnearket med henblikk på å finne eventuelle sammenhenger mellom prøveresultater fra basale hormonprøvene tatt på innleggesdatoen og testresultatene fra de aktuelle hypofysetestene. Der det ikke forelå basalverdier har vi brukt -15min-verdiene fra den kombinerte hypofysetesten, da denne i praksis påbegynnes samtidig med, eller i nær tidsrelasjon til taking

av de basale hormonprøvene. For de ulike hypofyse-aksene (ACTH, GH, LH/FSH, TSH og Prolaktin) ble således hormonverdiene fra de forskjellige testene sammenlignet, og det ble søkt å kartlegg eventuelle overlapp mellom dem, samt muligheten for å kunne slippe å gjennomføre enkelte prøver på utvalgte pasientgrupper. De ulike hormonaksen beskrives hver for seg i den kommende teksten. Dette er gjort for å bedre oversiktligheten.

Resultater

Etter gjennomgang av journalene som beskrevet, fant vi 29 pasienter som fylte kriteriene til studien, hvorav 18 kvinner og 11 menn. Basale karakteristika for disse pasientene er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over pasientpopulasjon

	Gjennomsnitt	Spredning	Standardavvik (SD)
Alder alle	57,7 år	27,6 – 78,4 år	11,3 år
Alder kvinner	54,4 år	27,6 – 70,5 år	11,1 år
Alder menn	63,1 år	51,3 – 78,4 år	10,3 år
Tid mellom operasjon og 3-mnd-kontroll*	105 dager	69 – 163 dager	18,2 dager
Tid fra innleggelse til kombinert hypofyseprøve**	0,2 dager	0 – 3 dager	0,6 dager
Tid fra innleggelse til insulin/hypoglykemi-test	1,3 dager	1 – 3	0,6 dager
Tid fra innleggelse til metopiron-test****	2,3 dager	1 – 3 dager	0,7 dager
Tid mellom operasjon og registrert 1-årskontroll	1,2 år	0,42 – 1,9 år	0,4 år

*En pasientet tålte ikke å seponere kortison ifm med planlagt innleggelse, noe som etter flere forsøk medførte endelig innleggelse etter 213 dager. Ikke inkludert her.

**En pasient tok testen ved en anledning 15 dager før den planlagte innleggelsen. Ikke inkludert her.

***En pasient hadde en suboptimal IH-test, og det ble besluttet å gjøre testen på ny ved en senere anledning. Denne ble deretter gjort etter 122 dager. Ikke inkludert her.

****Som start på testen regnes det tidspunktet hvor første dose metopiron gis.

Ved å se på medisinerings etter uuttredning får vi i vårt pasientmateriale resultater som angitt i tabell 2.

Tabell 2: Medikamentoversikt

	Andel medisinerter etter tremånederskontroll	Andel medisinerter etter ettårskontroll
Cortison	14/29	7/25 (2)
Andre kortikosteroider	1/29	1/25
Levaxin	7/29	5/25 (2)
Liothyronin	0/29	0/25
Prolaktinhemmer	0/29	0/25
Veksthormon	1/29	1/25
Veksthormonhemmer	2/29	3/25
Testosteron	2/11	3/10
Østrogen	3/18	2/15 (1)
Minirin	2/29	1/25

*Tallene i parentes angir antall pasientene som ikke hadde data vedrørende ettårskontroll registrert som gikk på det aktuelle medikamentet ved tremånederskontroll.

TSH-Tyreoidea-aksen

For TSH-Tyreoidea-aksen hadde kun en av pasientene F-T4-verdier som lå utenfor referanseområdet ved basalprøvene. Dette til tross for at fire av pasientene hadde kjent sykdom i tyreoidea fra før operasjonen. Etter retningslinjene er det vanlig praksis å seponere hormonsubstitusjon i god tid (i henhold til retningslinjene Thyroxin 8 uker) før 3-månederskontrollen, slik at testresultatene blir mest mulig reelle. Om dette er gjort for disse pasientene framkommer ikke tydelig fra journalene, og det er derfor ikke mulig å avgjøre om

dette er gjort. Grunnet noe usikkerhet rundt dette valgte vi å dele inn pasientene i to grupper på bakgrunn av om de ble anbefalt substitusjonsbehandling med levaxin etter 3-månederskontrollen. På den måten kunne vi sammenligne vurdert TSH-status etter fullført testprogram med de basale TSH-verdiene, og dermed avgjøre om den kombinerte hypofysetesten ga nødvendig tilleggsinformasjon.

I vår pasientpopulasjon ble levaxin-behandling anbefalt hos totalt syv pasienter. For 22 ble det ikke anbefalt.

Tabell 3: Testresultater ved Basalprøver og Kombinert Hypofysetest

		Ikke Levaxin-trengende* (n=21)			Levaxin-trengende (n=7)		
		Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
Basale hormonprøver	F-T4 (pmol/l)	12,8	8,0 – 16,2	2,79	14,3	6,9 - 20	4,15
	TSH (mIE/l)	1,3	0 – 3,2	0,78	0,4	0 – 1,2	0,52
Kombinert hypofysetest	TSH-max (mIE/l)	11,9	1,1 – 24,9	6,8	3,7	0,09 – 9,4	4,0
	TSH-stigning (mIE/l)	11,0	0,1 – 23,1	6,2	3,2	0,07 – 8,3	3,5
	TSH-stigning (fold økning)	10,1	1,0 – 18,8	4,8	7,3	3,5 – 16,2	4,7
	TSH (AUC)	855,9	9,8 – 1714,5	471,5	273,1	5,8 – 735,8	303,4

*En pasient med Hashimotos-tyreoiditt inngikk i denne gruppen, men er utelatt her pga kjent tyreoidesykdom.

Tre pasienter hadde en kjent hypotyreose fra før operasjonen. Disse havnet alle i gruppe 2, og fikk følgelig substitusjonsbehandling etter kontroll. Den ene pasienten som hadde subnormale basalverdier for F-T4 havnet også i gruppe 2. Ved ettårskontrollen var det fortsatt fire pasienter i gruppe 2 som brukte levaxin, men data mangler for to pasienter, og det er usikkert om disse to fortsatte med bruk av levaxin. I gruppe 1 startet én pasient på behandling med levaxin etter ettårskontrollen. Denne pasienten hadde basale F-T4-verdier på 9,0 og høyeste TSH verdi på 2,9 ved kombinert hypofysetest, og lå følgelig i nedre del av normalt referanseområde.

Utifra denne oversikten er det vanskelig å finne sammenheng mellom basalverdier og resultater ved kombinert hypofysetest, da det i stor grad er overlapp mellom verdiene hos de to gruppene. Ved å studere scatter plot som sammenligner basalverdiene ses heller ingen entydig sammenheng. For å få muligheten til å utelukke den kombinerte hypofysetesten må man derfor trolig heller se på klinikken, og vurdere pasientens behov for levaxin ut fra symptomer og funn.

Kjønns hormon-aksen

Vedrørende kjønns hormonene blir inndelingen noe mer komplisert, siden menn og kvinner har ulike normalområder for disse, i tillegg til at kvinners normalområder i stor grad er avhengig av når i menstruasjonssyklus prøvene er tatt, eventuelt om kvinnen er gått inn i klimakteriet. Hvert prøvesett må derfor vurderes individuelt for å kunne avgjøre om de er unormale. Av praktiske hensyn tar vi for oss kjønnene hver for seg.

Av de 11 mennene som var inkludert i testen, hadde fem stykker basale testosteronverdier som lå innenfor normalområdet. Fire hadde verdier som lå under dette, og to hadde av ukjent årsak ikke registrerte testosteronverdier. På bakgrunn av svært lave FSH- og LH-verdier hos de to sistnevnte pasientene, samt manglende LH-/FSH-stigning ble de vurdert til å ha en sviktende hormonsyntese, og er ved utregningene inkludert i denne gruppen. Disse to pasientene var også de to eneste som igangsatte substitusjonsterapi med testosteron etter tremånederskontroll.

Tabell 4: Menn og kjønns hormoner. Fordelt etter om de hadde normale basalverdier av testosteron.

	Normale basalprøver (n=5)			Subnormale basalprøver (n=4)*		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
Testosteron (nmol/l)	11,2	8 – 20,5	5,24	3,1	0,6 – 5,9	2,90
LH (IE/l)	2,9	1,3 – 4,0	1,08	1,3	0,5 – 3,1	1,00
FSH (IE/l)	6,3	4,6 – 8,0	1,38	3,6	0,9 – 8,1	2,67

*De to som ikke hadde verdier registrert er ikke inkludert i beregningene.

For å vurdere forholdet mellom basalprøvene og de hypofysære kjønns hormonene, var fordelingen slik den er gjengitt i tabell 5 og 6.

Tabell 5: LH menn ved kombinert hypofysetest.

	Normale basalprøver (n=5)			Subnormale basalprøver (n=4)		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
LH-max (IE/l)	10,0	5,1 – 13,5	3,5	3,5	0,5 – 7,3	2,7
LH-stigning (IE/l)	7,1	3,9 – 10,0	2,6	2,3	0 – 5,8	2,1
LH-stigning (fold økning)	3,6	2,9 – 4,25	0,5	2,8	1,0 – 4,9	1,3
LH (AUC)	716,7	384,8 – 996,0	263,1	211,6	0 – 586,5	219,4

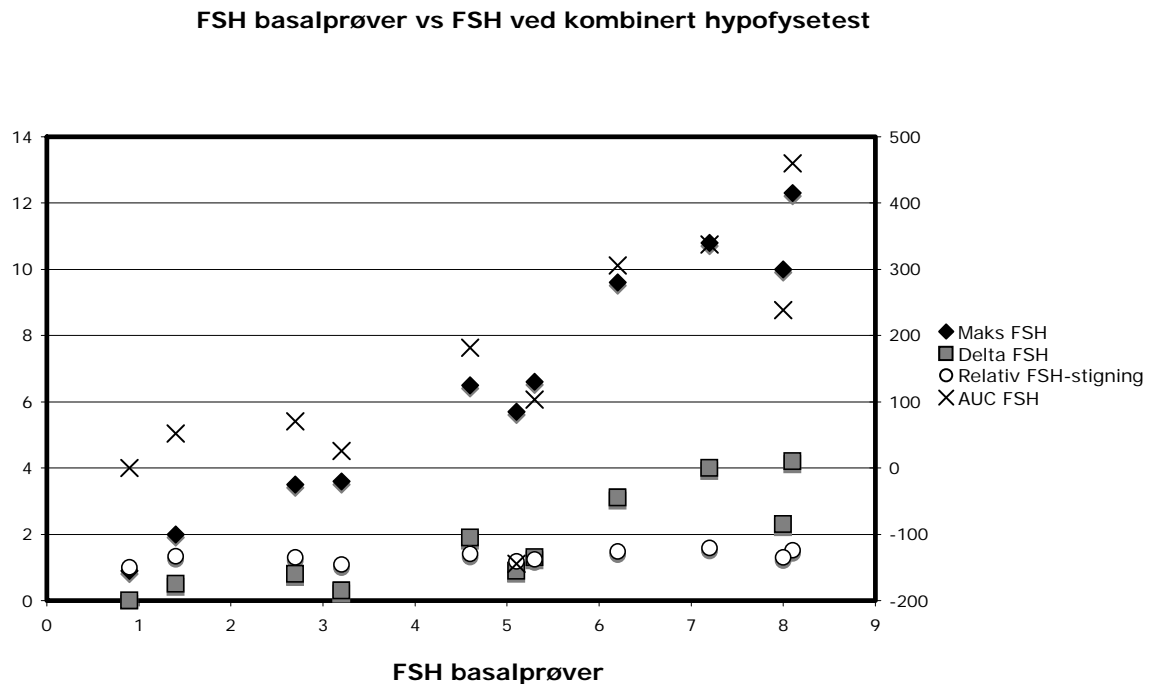
Tabell 6: FSH menn ved kombinert hypofysetest.

	Normale basalprøver (n=5)			Subnormale basalprøver (n=4)		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
FSH-max (IE/l)	8,7	6,5 – 10,8	2,0	4,7	0,9 – 12,3	4,1
FSH-stigning (IE/l)	2,5	1,3 – 4,0	1,1	1,1	0 – 4,2	1,5
FSH-stigning (fold økning)	1,4	1,2 – 1,6	0,14	1,2	1,0 – 1,5	0,19
FSH (AUC)	233,4	103,5 – 337,5	94,5	77,1	-144,8 – 459,8	202,5

Ut fra disse tabellene kan vi se at verdiene i de to gruppene i stor grad overlapper, og det er vanskelig å se sikre sammenhenger mellom de to parametrene.

Ved å se nærmere på basalprøver for LH og FSH, sammenlignet med LH- og FSH-verdier fra kombinert hypofysetest er det derimot lettere å se sammenhenger (figur 1).

Figur 1: FSH basalprøver sammenlignet med FSH-respons v/kombinert hypofysetest

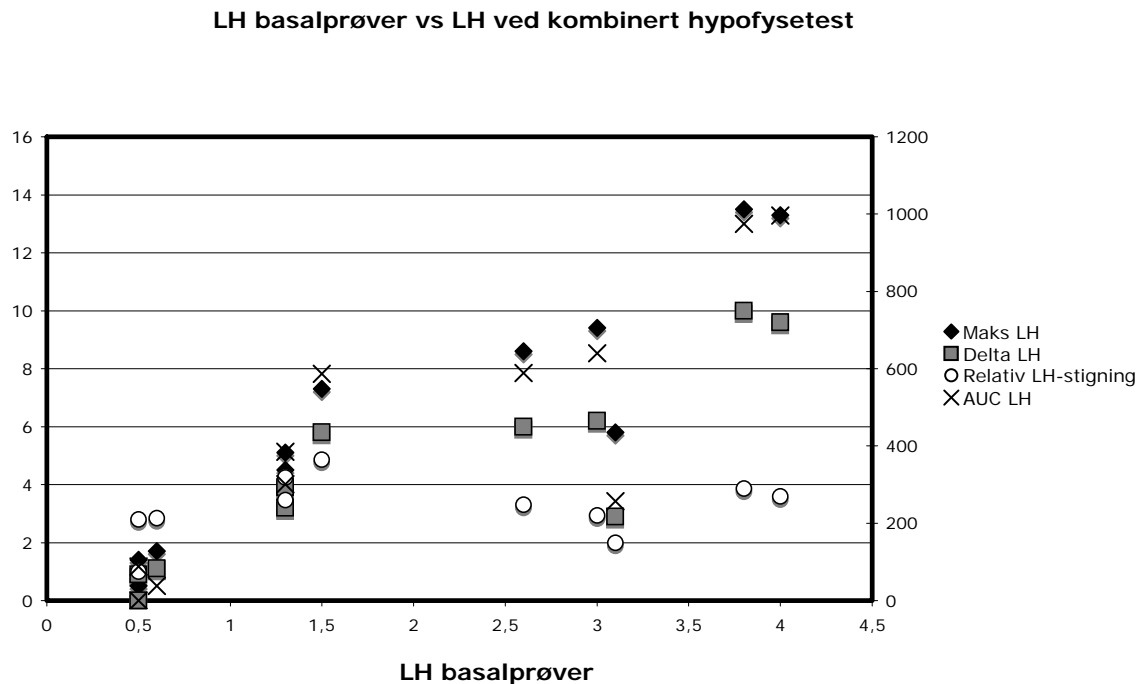


AUC leses av på høyre y-akse.

Maks FSH verdien angir den høyeste FSH-verdien som er registrert ved kombinert hypofysetest, og viser her en nærmest rettlinjett sammenheng med FSH-basalverdier. En kan dermed tenke seg at kombinert hypofysetest er overflødig med tanke på denne parameteren, så snart man har fått definert normalverdier. For de andre parametrene i grafen ses også en sammenheng, men ikke så tydelig som for maks FSH.

Den samme tydelige sammenhengen kommer fram for LH i graf 3, hvor grafen leses av på samme måte som figur 2.

Figur 2: LH basalprøver sammenlignet med LH-respons v/kombinert hypofysetest



For denne populasjonen fikk man derfor lite tilleggsinfo av å teste TSH og LH-aksene med kombinert hypofysetest.

For kvinnene hadde 11 av 18 normale basalprøver. Dette er primært basert direkte på østradiol-verdiene, men der disse var lave, ble de vurdert opp mot nivå av FSH, for å se verdiene i sammenheng med menstruasjons-syklus, samt menopause. Dersom denne verdien var høy ble pasienten vurdert til å ha normalt prøvesvar. Blant de som avla prøver utenfor normalområdet var det to pasienter, på henholdsvis 64 og 70 år, som startet med østrogen-substitusjonsbehandling etter 3-månederskontrollen. Av de med normale prøver var det kun en pasient på 64 år som startet behandling med østrogensubstitusjon.

Tabell 7: Kvinner og kjønns hormoner (basalprøver)

	Normale basalverdier (n=11)			Subnormale basalverdier (n=7)		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
Østradiol (pmol/l)	0,24	0,03 – 0,5	0,20	0,05	0,03 – 0,07	0,02
LH (IE/l)	13,1	1,1 – 30,8	10,2	1,5	0,5 – 3,4	1,3
FSH (IE/l)	21,8	2,2 – 61,7	22,4	4,2	0,9 – 8,7	2,5

Også for kvinnene gjelder der samme som for mennene. Det er stor grad av overlapp mellom de to gruppene, og det lar seg ikke umiddelbart gjøre å se sikre sammenhenger mellom basalprøver og kombinert hypofysetest. Dette ses også i oversikter over forholdet mellom basale prøver og resultater fra kombinert hypofysetest for LH og FSH.

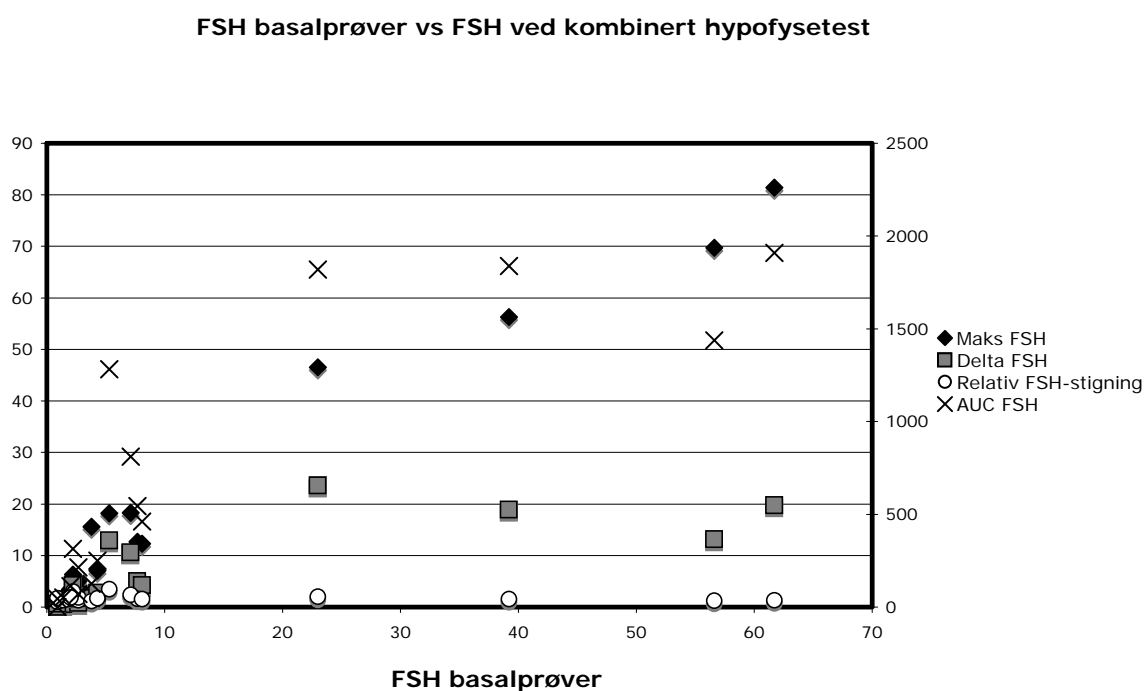
Tabell 8: LH kvinner

	Normale basalprøver (n=11)			Subnormale basalprøver (n=7)		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
LH-max (IE/l)	61,4	7,6 – 146,0	36,3	11,8	1,2 – 32,9	11,3
LH-stigning (IE/l)	48,2	6,5 – 113,6	29,2	9,15	0,7 – 30,8	10,9
LH-stigning (fold økning)	7,3	2,1 – 20,7	5,49	5,5	2,1 – 15,7	5,2
LH (AUC)	4365	499 - 10317	2454	739	0 – 2759	944

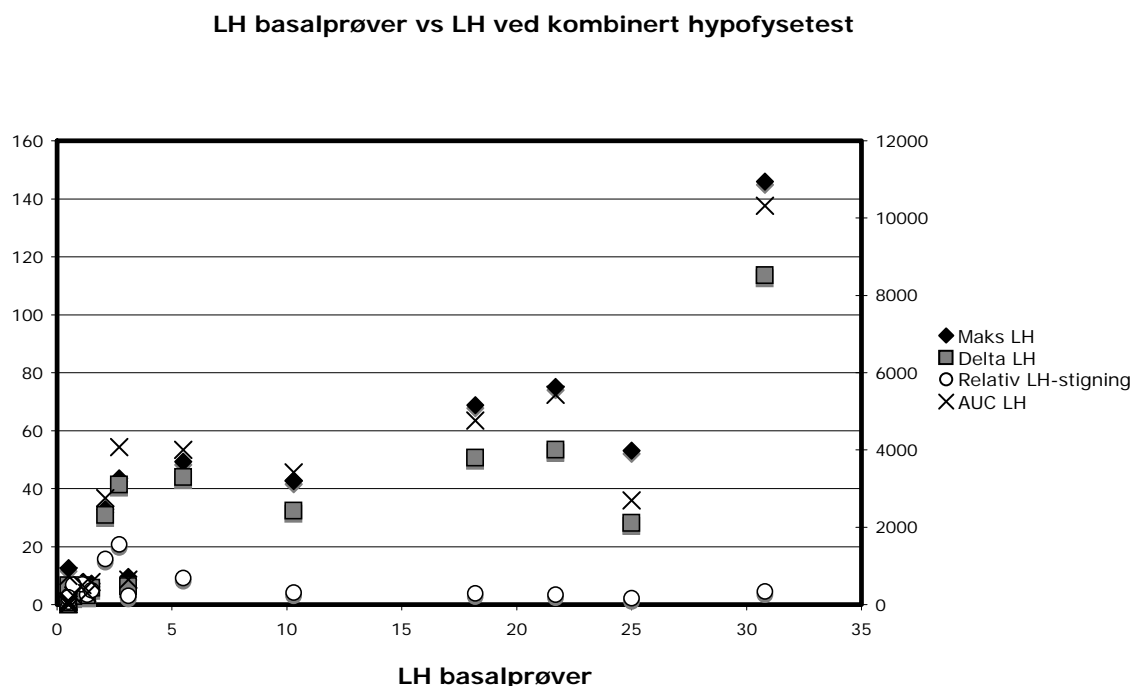
Tabell 9: FSH kvinner

	Normale basalprøver (n=11)			Subnormale basalprøver (n=7)		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
FSH-max (IE/l)	34,8	5,0 – 81,4	27,1	9,6	1,5 – 18,2	6,7
FSH-stigning (IE/l)	13,1	2,3 – 24,6	8,1	3,8	0,6 – 12,9	4,6
FSH-stigning (fold økning)	2,3	1,2 – 5,7	1,2	1,8	1,2 – 3,4	0,8
FSH (AUC)	1140	213 – 1908	676	345,6	44 - 1281	466

Figur 3: FSH basalprøver sammenlignet med FSH-respons v/kombinert hypofysetest



Figur 4: LH basalprøver sammenlignet med LH-respons v/kombinert hypofysetest



Disse figurene leses på samme måte som grafene for menn. De viser ikke en like linjær sammenheng som er tilfellet der, men man kan se en trend som eventuelt kan brukes til å definere en cut-off får når man trenger å gjøre stimulasjonstester. Noe av grunnen til dette kan tenkes å være kvinnes syklus-bestemte hormonverdier.

ACTH-Cortisol-aksen

Når det gjelder vurdering av ACTH-Cortisol-aksen, var det i pasientmaterialet 14 av 29 som ble skrevet ut med cortison substitusjonsbehandling. Sett i sammenheng med at det er fast rutine å gå på cortison de første månedene postoperativt, er det ikke lagt stor vekt på denne behandlingen i vår vurdering. Substitusjonsbehandling etter ettårskontrollen er derimot en bedre indikator. Etter denne vurderingen var det fortsatt 7 som stod på kortison-behandling. I tillegg var det en med kjent temporaliseritt som brukte prednisolon. For en pasient fantes ikke dokumentasjon på ettårskontroll, og følgelig ingen data om medisinbruk. Ved vurdering av basalprøveverdier brukte vi morgenkortisolverdiene, og delte deretter gruppa inn i to på bakgrunn av om disse verdiene lå innenfor referanseområdet. Fem pasienter hadde subnormale verdier, mot 24 som hadde normale.

Tabell 10: Basale cortisolverdier

	Antall	Gjennomsnitt (nmol/l)	Spredning (nmol/l)	Standardavvik (nmol/l)
Morgenkortisol alle	29	281,2	27 - 480	131,1
Morgenkortisol normale basalverdier	24	329,8	165 - 480	79,9
Morgenkortisol subnormale basalverdier	5	47,6	27 - 106	34,3

Av pasientene hadde alle gjennomført kombinert hypofysetest, 24 hadde gjennomført Insulin/Hypoglykeomitest og 22 hadde gjennomført Metopirontest. Ved Insulin/hypoglykemitesten var det seks pasienter som ikke nådde tilstrekkelig lave blodglukoseverdier, og som dermed ikke fikk valide resultater. Deres verdier er derfor ikke tatt med i utregningene. Alle testede fikk ved metopirontest gyldige testresultater.

Tabell 11: Basal morgencortisol sammenlignet med ACTH-verdier fra tre ulike tester.

		Normale basalverdier (n=24)			Subnormale basalverder (n=5)		
		Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
Kombinert hypofysetest	ACTH maks (pmol/l)	14,4	3,9 – 55,2	13,0	7,56	1 – 20,7	7,6
	ACTH-stigning (pmol/l)	10,3	0,5 – 51,2	12,1	5,8	0 – 16,2	6,2
	ACTH-stigning (fold økning)	3,6	1,1 – 13,8	3,1	4,0	1,0 – 6,6	2,1
	ACTH AUC	542	-66 - 3107	673	488	0 - 1398	531
Insulin/hypo- glykemitest	ACTH maks (pmol/l)	8,5	0 – 18,8	6,4	1,3	0 – 1,1	0,6
	ACTH-stigning (pmol/l)	5,8	-0,8 – 15,7	5,2	0,3	0 – 1,1	0,6
	ACTH-stigning (fold økning)	3,4	0,7 – 7,3	1,8	1,2	1 – 1,4	0,3
Metopirontest	ACTH maks	17,4	3,2 - 54	12,5	24,0	1,5 – 62,7	33,6
	ACTH-stigning (fold økning)	5,5	1,0 – 24,0	5,3	6,3	1,3 – 16,1	8,4
	Σkortisol+11- DoC (nmol/l)	363,6	74,2 – 726,6	181,9	181,8	41,8 – 422,8	209,6

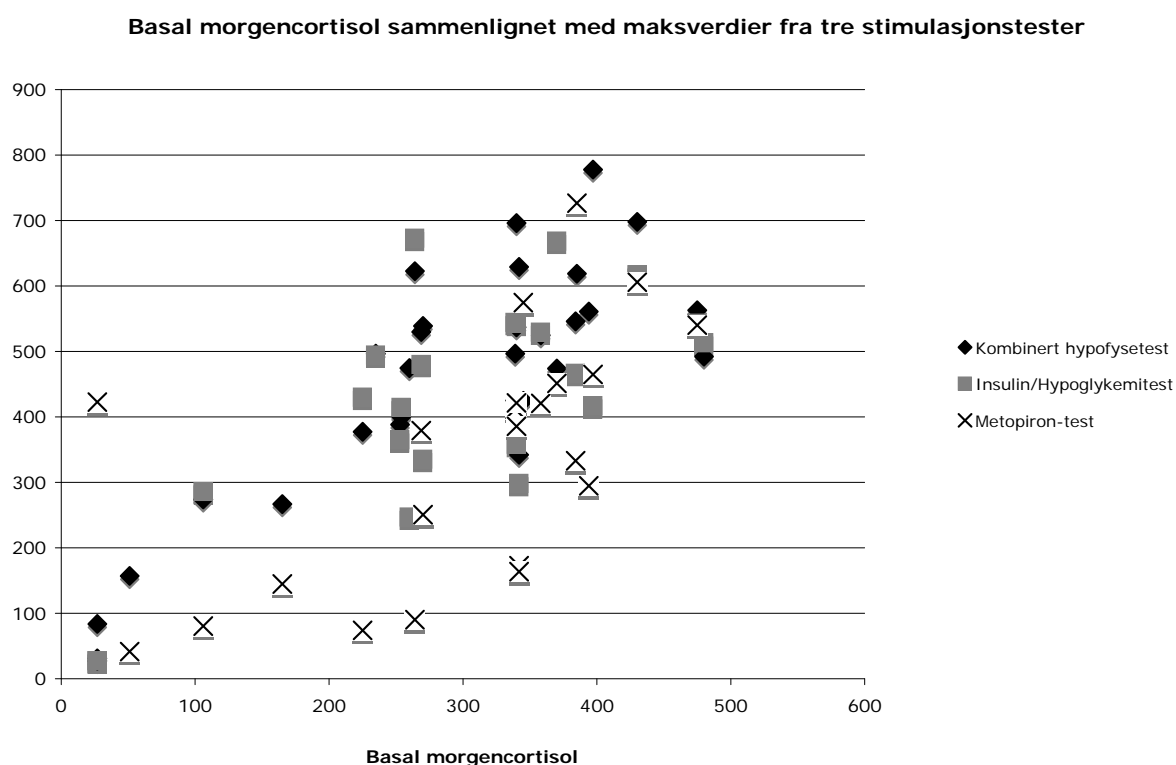
Tabell 12: Basal morgencortisol sammenlignet med cortisol-verdier fra tre ulike tester.

		Normale basalverdier (n=24)			Subnormale basalverder (n=5)		
		Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
Kombinert hypofysetest*	Cortisol maks (nmol/l)	520,0	267 – 778	119,7	114,6	27 - 274	103,4
	Cortisol-stigning (nmol/l)	196,1	-25 - 439	113,0	67,6	0 - 175	73,2
	Cortisol -stigning (fold økning)	1,7	0,9 – 2,5	0,4	2,2	1,0 – 3,1	1,0
	Cortisol AUC	15920	-39442 - 43912	16072	6308	0 - 17348	7198
Insulin/Hypo-glykemitest	Cortisol maks (nmol/l)	364,2	0 - 673	245,0	78,3	0 - 286	139,0
	Cortisol -stigning (nmol/l)	118,4	-139 - 372	132,3	33,3	0 - 133	66,5
	Cortisol -stigning (fold økning)	1,65	0,64 – 3,91	0,76	1,43	1 – 1,87	0,61

*En pasient med negativ verdi.

Ved å legge inn de to gruppenes basalverdier sammen med ACTH-verdiene framkommet ved kombinert hypofysetest får vi følgende figur.

Figur 5: Basal morgencortisol sammenlignet med tre stimulasjonstester.



*På y-aksen leses cortisolverdier for Kombinert hypofysetest og Insulin/hypoglykemi-test, og summen av 11-Deoxycortisol- og cortisol-verdiene ved enden av Metopirontest.

Figur 5 viser sammenhengen mellom basale morgen-cortisol-verdier og cortisolresponsen ved de tre aktuelle testene. For Kombinert hypofysetest og Insulin/Hypoglykemitest er de høyeste målte verdiene lagt inn på y-aksen til venstre. For Metopirontest er den høyeste 11-Deoxycortisol-verdien lagt inn på y-aksen til høyre. Her ses en tydelig sammenheng mellom basalprøvene, og responsen ved både kombinert hypofysetest og Insulin/Hypoglykemitest. Responsen fra metopirontest er derimot ikke like tett koblet til morgencortisolverdiene. Også her kan det være en mulighet for å definere en cut off-verdi, hvor de som tester over en gitt basalverdi ikke behøver å testes videre, mens de som tester under må utredes videre.

Prolaktin

For pasientgruppen hadde 25 av 29 prolaktin-nivåer som lå innenfor normale referanseverdier. De fire siste hadde alle nivåer som lå over normalområdet. Ingen av pasientene begynte på prolaktinhemmere etter kontrollundersøkelsen. Testresultatene er systematisert i tabell 5.

Tabell 13: Prolaktin basalverdier

	Antall	Gjennomsnitt (mIE/l)	Spredning (mIE/l)	Standardavvik (mIE/l)
Prolaktin alle	29	433	92 - 1347	280
Prolaktin innen referanseområdet	25	341	92 - 580	141
Prolaktin over referanseområdet	4	1005	715 - 1347	267

Siden prolaktin-testing ikke inngår i noen av de tre testene vil behovet for medisinerings med prolaktin-hemmere bli avgjort på bakgrunn av basalprøvene alene. De aktuelle stimulasjonstestene blir også brukt for å utrede hypofysesvikt, og det er derfor ikke et ledd i utredning for å kartlegge eventuelle hyperprolaktinemier. Av den grunn beskrives ikke dette nærmere her.

Veksthormon-IGF-1-aksen

Siden konsentrasjonen av veksthormon i blod skilles ut pulsatilt og halveringstiden er kort, vil veksthormonnivåene i blodet svinge kraftig, og samtidig redusere den diagnostiske verdien av enkeltprøver. På grunn av dette er det i praksis vanlig å måle konsentrasjonene av Insulinlignende Vekstfaktor-1 (IGF-1), da denne i stor grad avspeiler veksthormonnivåene i blodet, men har en mye lengre halveringstid, og derfor gir en sikrere indikasjon på de gjennomsnittlige vekstfaktor-nivåene. Ved hjelp av referanseverdier delte vi pasientene inn i tre grupper. 21 pasienter lå her innenfor referanseområdet, 4 lå over dette og 4 lå under. Av pasienter som hadde diagnosen E22.0 Akromegali, var det fire som hadde IGF-1-verdier som var innenfor normalområdet, mens tre fortsatt hadde nivåer over referanseområdet. Tre av disse pasientene stod for de høyeste verdiene som var innenfor normalen.

Etter 3-månederskontrollen var det tre pasienter som startet opp med Sandostatin LAR (Okreotid)-behandling. Alle disse pasientene hadde IGF-1-basalverdier som lå over referanseområdet. Ved ettårskontrollen hadde én pasient avsluttet Sandostatin-behandlingen, mens de to siste pasientene i denne gruppen hadde startet opp behandling. Alle som hadde forhøyede IGF-1-basalverder fikk dermed sandostatin-bahandling, mens ingen av pasientene med normale IGF-1-verdier var involvert i slik behandling. Én pasient med for lave IGF-1-verdier fikk genotropin substitusjonsbehandling.

Tabell 14: IGF-1 basalverdier

	Antall	Gjennomsnitt	Spredning	Standardavvik
IGF-1 alle	29	21,4	3,2 – 119,3	24,7
IGF-1 Normal	21	14,7	7,5 – 31,9	6,9
IGF-1 lav	4	5,6	3,8 – 7,7	2,0
IGF-1 høy	4	72,6	39,8 – 119,3	34,4

Ved kombinert hypofysetest var det tildels store overlapp mellom resultatene i de tre gruppene, og to fra normal-gruppen skårte her høyere på både maks GH, Delta GH og Relativ GH-stigning enn de som begynte med Sandostatin. Disse begynte ikke med medisiner, og det kan derfor virke som om vanlig praksis er å basere avgjørelser om medisinerings på IGF-1-basalverdiene. Kombinert hypofysetest kan derfor tenkes å være overflødig i dette henseendet.

Tabell 15: Sammenligning av GH-respons ved tre tester.

	Normal IGF-1 (n=21)			Lav IGF-1 (n=4)			Høy IGF-1 (n=4)		
	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD	Gj.snitt	Spredning	SD
IGF-1* (nmol/l)	14,7 (21)	7,5–31,9	6,9	5,6 (4)	3,8-7,7	2,0	72,6 (4)	39,8-119,3	34,4
GH KHT** (nmol/l)	16,6 (19)	1,6-121,2	27,0	3,5 (4)	1,0-9,6	4,1	63,9 (4)	25,2-69,9	28,4
GH IHT*** (nmol/l)	10,9 (12)	2,4-33,7	8,9	0,4 (2)	0,2-0,6	0,3	31,2 (2)	22,5-40,5	12,5

*Baserer seg på IGF-1-basalprøveverdier.

**Baserer seg på høyeste målte GH-verdi ved kombinert hypofysetest.

***Baserer seg på høyeste målte GH-verdi ved Insulin/Hypoglykemi-test.

Diskusjon

Ved en vurdering av hvordan dette prosjektet er gjennomført er det flere aspekter som bør tas med i vurderingen. Først og fremst er pasient-antallet for lavt til at det lar seg gjøre å trekke sikre konklusjoner fra analysene. Før oppstart av prosjektet ønsket vi et antall rundt 50 pasienter for å kunne trekke sikrere slutninger. Siden kun et fåtall av de pasientene vi tok utgangspunkt i kvalifiserte til å være med i undersøkelsen, ble brorparten av disse ekskludert. Det innebar også at vi måtte benytte pasienter med flere ulike utgangsdagnoser for å få opp antallet, og dermed kunne vurdere verdien av de tre ulike testene.

Et annet aspekt er at noen av pasientene ikke hadde tilgjengelig informasjon i DIPS. Bakgrunnen for dette var for mange pasienter at de ikke hadde vært registrert ved Aker Sykehus etter at det ble gått over til elektroniske pasientjournaler, og deres tidligere journaler ikke var blitt skannet inn. For enkelte andre pasienter er årsaken til at de ikke viste informasjonen i DIPS fortsatt ukjent. Man kan se for seg at det på et eller annet vis kan representere en seleksjon/BIAS. Denne andelen av pasienter var dog såpass liten at den neppe ville ha endret utfallet av forsøket.

Man kan også tenke seg at inklusjonskriteriene har gjort at enkelte pasientgrupper ikke er inkludert. Et åpenbart eksempel på dette er pasienter med hjertesykdom som ikke skal gjennomføre Insulin/hypoglykemi-test. Dette ekskluderer åpenbart mange av de eldste pasientene. Et annet eksempel er hvordan pasienter med akromegali ikke normalt sett gjennomfører insulin/hypoglykemi-test eller metopirontest, og de som gjennomfører disse testene representerer en liten del av denne gruppen som av ekstraordinære årsaker trenger denne utredningen. Testresultatene forteller således primært kun hvordan pasienter som man ønsker å gjennomføre hele testregimet på responderer ved de aktuelle testene. Hele testregimet ser ut til å bli gjennomført på de fleste med D35.2-diagnosen, og man burde ideelt sett ha gjort hele utregningen på de forskjellige pasientgruppen for seg. På den måten kan man få data som er mer representativ for hver pasientgruppe.

Således bør resultatene herfra ses sammen med andre forskningsresultater for å kunne brukes fornuftig.

Litteraturliste:

- Kumar P og Clark M: Clinical medicine. ISBN 0-702-02763-4, Elsevier Saunders, Edinborough, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto 2005, pp1044-1049
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Basic pathology, ISBN 0-7216-9274-5, Elsevier Saunders, 2003, pp 721-726
- Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology ISBN 0-7216-0240-1, Elsevier Saunders, 2006. pp 919-960
- Besser GM, Cudworth AG: Clinical endocrinology. ISBN 0-412-29900-3, Chapman and Hall, 1987.
- Geneser F: Histologi – på molekylærbiologisk grunnlag, ISBN 87-628-0137-6, Munksgaard Danmark, pp 595-604
- Gibney J, Haely ML, Smith TP, McKenna TJ: A simple and cost-effective approach to assessment of pituitary adrenocorticotropin and growth hormone reserve: combined use of the overnight metyrapone test and insuline-like growth factor-I standard deviation scores.

Vedlegg 1: Om testene

I forbindelse med utredning av hypofysesvikt, er det vanlig rutine å gjennomføre et sett med tester som krever mye tid og resurser både fra pleiepersonalet og pasientenes side. Enkelte av testene er i tillegg ubehagelige for pasientene. Blant disse er de viktigste kombinert hypofysetest, Metopiron-test og insulin-hypoglykemitest. Disse blir etter retningslinjer beskrevet ved Aker universitetssykehus gjennomført som følger:

Før innleggelse i forbindelse med utredning av hypofysefunksjon skal medikamenter som kan innvirke på resultatene seponeres noen dager i forveien. I hovedsak dreier det seg om kortison (seponeres fire dager før innleggelse), Tyroxin Na (seponeres åtte uker før innleggelse), Minirin neseppray (seponeres to dager før innleggelse) og andre hormoner (seponeres fire uker før innleggelse).

Kombinert hypofysetest

Prinsipp – Parenteralt gis et sett av hypotalmisk faktorer beregnet på å stimulere hypofysen. Deretter overvåkes kroppens respons ved å måle de aktuelle hypofysehormonene, samt de aktuelle målorganenes hormoner, gjentatte ganger over to timer. Dermed kan man vurdere de ulike hormonproduserende organenes funksjon mot hverandre, og avlede om det foreligger en produksjonssvikt, og eventuelt i hvilket ledd svikten sitter.

Utførelse – pasienten møter fastende på morgenen den dagen prøvene skal tas. Deretter skal han ligge i ro i minimum 30 minutter før testen igangsettes. Han må også ligge rolig under hele testen. Veneflon legges på den ene armen, og følgende substanser injiseres i angitt rekkefølge:

- 100 mikrogram CRF/CRH ferring
- 1 mikrogram/kg kroppsvekt GRF/GRH ferring
- 100 mikrogram GnRH/LH-RH relafact
- 200 mikrogram TRH/relefact

I forbindelse med administrasjon av dette skal det tas blodprøver 15 minutter før, umiddelbart etter, og 15, 30, 60 og 120 minutter etter administrasjon. Disse blodprøvene skal testes for ACTH, Kortisol, GH, FSH, LH, TSH og Prolaktin.

Tolkning – Ved manglende respons fra hypofysen vil de aktuelle hormonene herfra forbli lave, noe som tyder på en svikt i hypofysen. Denne kan enten gjelde for ett eller flere av de hormonene det testes for, og man får dermed viktig info om hvor omfattende svikten er. Dersom nivåene av disse hormonene stiger tilstrekkelig, vil man se nærmere på disses målorganer. Dersom disse ikke responderer adekvat, vil man kunne fastslå en svikt i det aktuelle organet.

Insulin-hypoglykemitest

Prinsipp – Ved å injisere insulin vil kroppen gå inn i en hypoglykemisk tilstand. Dersom denne går under et visst nivå vil hypofysen hos friske individer stimuleres via refleksbuer som involverer hjernebarken til å produsere GH og ACTH, som vil bidra til å heve blodsukkeret. Ved å kartlegge nivåene av GH og ACTH ved en slik kunstig induisert hypoglykemisk episode vil man få nyttig kunnskap om hypofysefunksjon. Dette er særlig relevant i forhold til vurdering av nyoppstått hypofysesvikt, da GH-produksjon ofte er det første som forsvinner.

Utførelse – Pasienten møter fastende til undersøkelsen. Det legges en veneflon på den ene armen, blodprøve tas, og hurtigvirkende insulin (0,1 IE/kg kroppsvekt) gis. Deretter tas nye blodprøver etter 20, 30, 45, 60 og 90 minutter. Blodprøvene tas med bestemmelse av glukose, GH, ACTH og kortisol. For at testen skal kunne godkjennes, må blodsukkeret i løpet av testen ha vært under 2,2 mmol/l. I tillegg er det ønskelig at pasienten får subjektive symptomer i løpet av testen. Ved en for uttalt reaksjon på insulinet må man avbryte testen, eventuelt etter å ha tatt blodprøver, dersom man har tid til dette.

Tolkning – GH-responsen på over 10 mikrogram/l (18 mIE/l) anses som normal, og det taler imot svikt i hypofysen. Verdier mellom 5 og 10 mikrogram/l tyder på en partiell GH-mangel. Hos friske individer skal normalt s-kortisol-verdiene stige til over 500 nmol/l. Verdier under dette må ses i forhold til ACTH-verdiene. En isolert S-kortisol-mangel tyder på svikt i binyrene, mens en kombinert svikt i ACTH- og kortisol-produksjon tyder på svikt i hypofysen.

Metopirontest

Prinsipp – Metopiron er en konkurrerende hemmer av 11 β -hydroksylase, som er et enzym som bevirker omdannelse av 11-Deoksikortisol til kortisol. Ved hemming av dette enzymet vil konsentrasjonen av kortisol i blodet falle, og den negative feedbacken på ACTH-

og CRH-produserende cellene reduseres. Hos friske individer vil nivåene av disse hormonene dermed stige etter at metopiron er gitt. Ved å måle forholdet mellom CRH, ACTH, Cortisol og 11-Deoksikortisol vil man derfor kunne vurdere funksjonen til både hypothalamus, hypofysen og i binyrebarken, samt angi om det er ektopisk produksjon av ACTH.

Utførelse – 250 mg Metopiron gis peroralt annenhver time fom kl 0800 tom kl 2000. Deretter gis 750 mg kl 2400 og kl 0400. De to siste dosene reduseres til 500mg hos pasienter som veier mindre enn 50kg. I forbindelse med dette skal det også tas blodprøver med bestemmelse av s-kortisol, s-11-deoksikortisol og p-ACTH. Blodprøvene tas hhv klokka 2000 kvelden før første dose metopiron gis, klokka 0800 og klokka 2000 den dagen metopiron gis, og klokka 0800 på morgenen etter siste dose er gitt.

Tolkning – Dersom kortisol-verdiene ikke kommer under 130nmol/l, er ikke kortisol-syntesen blitt adekvat hemme, og testresultatene blir ikke reelle.

Normal respons betegnes som ACTH-verdier som stiger to-tre ganger ifht sitt basalnivå.

ACTH-verdier over 17 pmol/l og 11-deoksikortisol-nivåer over 210nmol/l angis som normal respons.

Lav ACTH tyder på hypofysesvikt. ACTH hos de med ektopisk produksjon vil følge en noenlunde flat kurve.

For alle disse testene er det tatt utgangspunkt i ”prosedyrehåndbok for undersøkelsesenheter”, og testene er beskrevet slik de gjennomgås der.

Vedlegg 2: Testresultater for de tre testene for de inkluderte pasientene

	Fødsels dato	ICD-10-diagnoser	TSH-Tyreoidea-akse				
			BHP		KHT		
			F-T4	TSH	Maks TSH		
1	05.07.51	D35.2	14	1,4	10		
2	09.06.46	D35.2/E89.0	13	0	0,09	x	*
3	10.10.51	D35.2/E89.9	8	2,2	10,2		
4	04.04.25	D35.2	9	0,7	2,9		
5	12.07.47	D35.2/I10	13	1,7	10,6		
6	19.07.61	D35.2	10	0,2	4,9		
7	03.03.60	D35.2	12,5	1,9	24,9		
8	16.12.49	D35.2	16,2	0,94	14,4		
9	01.07.52	D35.2	13	0,91	8,1		
10	13.06.44	D35.2/E22.0	13	0,79	11,7		
11	03.01.42	D35.2/I10/G47.4	15,2	0,32	5,5	x	*
12	07.08.48	D35.2/E87.1/F20.9/D64.9	17,5	0,04	0	x	
13	27.08.34	D35.2/E23.0	15,2	0,32	3,7		
14	31.08.61	D35.2	15	1,8	10,5		
15	20.08.53	E23.0/D43.0	6,9	1,1	9,4	x	
16	26.10.61	E22.0/E32.0/E89.3	14	0	0,05		*
17	10.09.43	E22.0/I10/N40	12	1,8	12,7		
18	25.03.55	E22.0/D35.2/I10	13,8	1,3	16,7		
19	30.12.78	E22.0/I10	13,1	1,1	18,4		
20	09.06.42	E22.0/I25.8	11,6	1,1			
21	10.11.39	D35.2	13,7	3,2	20,3		
22	10.02.27	D35.2	20	0,14	0,52	x	
23	02.08.41	D35.2/J43.9/M05.3/E23.0	14,8	0,02	0,11	x	
24	14.05.46	D35.2/I10/E03.9	9,4	2,4	23,4		
25	30.09.40	D35.2/Z13.8	12,5	1,2	6,5	x	*
26	17.08.28	D35.2/I10	12,9	1,4	10		
27	23.06.46	D35.2	12,2	1,3	18,4		
28	26.03.43	D35.2/E22.0	16	1,1	15,1		
29	27.05.32	D35.2	13,8	0,16	2,8		

Mørke
felt=mannlige
pasienter

x=levaxin-behandling etter
tremånederskontroll
*=kjent stoffskifte-
problemer
fra tidligere

ACTH-cortisol-akse

	BHP		KHT		IHT		MT			
	Morgen cortisol	Morgen ACTH	Maks cortisol	Maks- ACTH	Maks Cortisol	Maks ACTH	Maks ACTH	Relativ ACTH stigning	11-deoxy cortisol	
1	340	3,7	537	39	543	18,6	15,3	4,14	326,7	
2	225	2,7	377	5,8	430	7,4	3,2	1,39	47,2	
3	106	5,3	274	20,7	286	4,2	7,9	1,68	53,8	x
4	475	2,4	563	5,5	543	16,7	29	7,25	466,4	
5	394	7	561	14		10,6	10,5	2,69	248,8	
6	340	3,7	696	55,2	358	3,2	12,4	2,88	394,4	
7	253	2,3	388	6,8	365	4,9				
8	269	1,4	530	4,8	480	10,9	24	24,00	352,4	
9	370	3,2	474	5,4	668	10	11,6	2,83	415,2	
10	260	2,3	475	6,3	247	1,9				x
11	339	2,1	497	5,2	544	11,2	15,1	9,44	385	
12	27	1	27	1	27	1				?
13	27	1	84	4,7			62,7	16,08	391,8	
14	235	8,2	497	21,6	494	14,1				x
15	27	1	31	6,6	27	1				x
16	385		619	31,4			54	11,25	694,6	
17	270	5,1	539	19	335	6	8,1	1,45	164,5	?
18	480	3,7	492	6,9	513	16				
19	254	3,3	400	11,8	414	10,3				
20	384	6	546	20,2	466	9,5	22,9	5,33	275	
21	430	3,8	698	8,2	617	11,1	12,3	3,84	536	
22	342	4	342	3,9			6	0,98	133,8	x
23	165	3,3	267	5,2			6,6	1,65	108	?
24	342	4,4	629	29,3	298	3,5	9,9	3,81	140,5	?
25	358	4,2	525	7,8	529	8,5	9,4	3,48	365	
26	51	1,7	157	4,8			1,5	1,25	14,8	x
27	345	2,6	425	4,3			37,5	9,15	534	
28	397	2,5	778	12,8	417	4,1	26,2	5,04	364,1	
29	264	3,6	623	14,4	673	18,8	16,5	3,59		

x=fortsatt bruk av cortison ved ettårskontroll

?=ikke data for ettårskontroll

GH/IGF-1

	BHP		KHT		IHT		
	GH	IGF-1	maks GH	Relativ GH-stigning	Maks GH	Relativ GH-stigning	
1	0,8	20,6	18,1	20,11	33,7	10,21	
2	0,9	19,3	8	10,00	2,4	1,26	
3	0,2	7,7	9,6	48,00	0,6	0,86	
4	0,09	3,8	1,5	16,67	0,2	2,00	
5	0,2	14,3			5	25,00	
6	0,5	12,6	12,9	25,80	0,5	1,25	
7	7,4	12,7	20	2,60	12,7	3,43	
8	1,3	8,2	15,1	11,62	19,2	2,56	
9	0,09	13,1	7,8	78,00	14,6	48,67	
10	30	55,6	93,6	2,90	22,5	0,65	
11	0,4	12,9	7,5	25,00	8,5	28,33	
12	9,8	19,9	8,3	1,19	8,3	1,19	
13	5,3	39,8	25,2	13,26	0		x
14	0,2	16,3	17,1	85,50	16,8	56,00	
15	0,09	5,1	2	22,22	0,2	2,22	O
16	31,5	119,3	69,9	2,22	0		x
17	0,2	7,9	4,9	24,50	0,8	4,00	
18	1,1	31,9	121,2	110,18	0	0,00	
19	22,1	76,3	66,7	2,85	40,2	1,53	
20	0,8	26,3	0	0,00	13,6	27,20	
21	0,09	10,1	2,8	9,33	4,7	47,00	
22	0,3	7,5	11,2	37,33	0		
23	0,09	3,2	1	11,11	0		
24	0,09	15,6	5,6	62,22	1,7	17,00	
25	0,09	7,5	1,6	17,78	0,6	2,00	
26	0,2	7,6	4	40,00	0		
27	0,2	8,9	4,8	24,00	0		
28	8,7	24,7	41,5	4,77	4,4	0,63	
29	0,2	11,3	2,1	7,00	3,7	5,29	

x=oppstart med sandostatin LAR etter tremånederskontroll

O=oppstart med Genotropin etter tremånederskontroll

Prolaktin			
BHP		KHT	
	Prolaktin	Maks Prolaktin	Relativ prolaktinøkning
1	580	1583	2,83
2	571	849	1,39
3	326	522	1,60
4	263	542	1,92
5	294	743	2,28
6	546	1385	2,54
7	436	1158	2,67
8	274	1881	6,86
9	204	491	2,43
10	140	1772	12,84
11	1054	1231	1,17
12	715	610	1,01
13	308	2518	8,18
14	453	1185	2,62
15	532	714	1,31
16	1347	2547	1,89
17	324	575	1,66
18	361	2136	5,93
19	213	1215	4,96
20	206	206	1,00
21	236	893	3,67
22	248	587	2,06
23	566	1276	2,25
24	341	1299	3,52
25	92	198	2,08
26	369	567	1,62
27	903	2302	2,52
28	446	1705	3,82
29	218	279	1,08

Ingen pasienter begynte med behandling etter tremånederskontrollen

LH/FSH-Kjønnshormonaksen

	BHP					KHT				
	LH	FSH	SHBG	Ø2	Testo	Maks FSH	Relativ FSH-økning	Maks LH	Relativ stigning	
1	30,8	23	60	0,46	0,9	46,5	2,03	146	4,51	
2	0,7	0,9	27	0,03	0,4	1,5	1,67	3,4	6,80	
3	1,3	2,7	40	0,03		3,5	1,30	4,5	3,46	x
4	0,6	5,1	92	0,03	0,6	5,7	1,19	1,7	2,83	
5	3	5,3	58	0,09	20,5	6,6	1,25	9,4	2,94	
6	2,1	5,3	22	0,05		18,2	3,43	32,9	15,67	
7	5,5	7,1	39	0,4	0,8	18,3	2,38	49,3	9,13	
8	18,2	61,7	75	0,03		81,4	1,32	68,8	3,78	
9	4	6,2	29	0,08	9,8	9,6	1,48	13,3	3,59	
10	21,7	39,2	46	0,04	0,6	56,3	1,51	75,1	3,46	
11	0,5	2	9	0,06	0,6	3,5	1,84	1,2	2,40	O
12	0,5	4,6	103	0,03	0,4					?
13	25	56,6	37	0,03	0,4	69,7	1,23	53,1	2,12	
14	10,3	7,7	21	0,38		12,7	1,65	42,6	4,14	
15	0,5	0,9	9	0,05		0,9	1,00	0,5	1,00	x
16	3,3	2,9	18	0,11		8,2	2,83	28,9	8,76	
17	1,5	8,1	10	0,06	5,3	12,3	1,52	7,3	4,87	
18	6,8	5,3	34	0,5	1,1	29,8	5,73	90,4	12,91	
19	2,7	2,2	47	0,47	0,6	6,3	3,00	43,5	20,71	
20	2,6	4,6	14	0,05	8	6,5	1,41	8,6	3,31	
21	3,8	7,2	42	0,07	9,1	10,8	1,59	13,5	3,86	
22	3,1	3,2	55	0,05	5,9	3,6	1,09	5,8	2,00	
23	1,1	2,7	37	0,15		5	1,85	7,6	6,91	
24	3,1	4,3	20	0,05	0,6	7,1	1,65	9,5	2,97	
25	1,3	8	38	0,14	8,6	10	1,30	5,1	4,25	
26	0,5	1,4	36	0,05	0,6	2	1,33	1,4	2,80	x*
27	3,4	8,7	31	0,03	0,4	11,8	1,37	11	3,24	
28	18,9	32	66	0,03		48,4	1,51	70,2	3,71	
29	0,5	3,8	27	0,07	0,3	15,6	1,12	12,5	2,12	O*

x=oppstart med testogel etter tremånederskontroll

x*=oppstart med androxon etter tremånederskontroll

O=oppstart med livial etter tremånederskontroll

O*=oppstart med Ovesterin etter tremånederskontroll

?=ingen info om medisiner

Mørke felt er mannlige pasienter